

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o



POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gilbert VIGUE

Né le 29 novembre 1943 à PARIS XIV

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE DU TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

COMMUNE PAR LA D. PENICILLAMINE

A propos de 22 observations

Président : M. BOUDIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547106_0028

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gilbert VIGUE

Né le 29 novembre 1943 à PARIS XIV

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE DU TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

COMMUNE PAR LA D. PENICILLAMINE

A propos de 22 observations

Président : M. BOUDIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Au Docteur J.A. LIEVRE,

son enseignement pendant un an et demi
nous a initié à la rhumatologie;
nous lui redisons ici notre plus respectueuse
reconnaissance.

Au Professeur Agrégé J.P. CAMUS,

qui nous a donné le sujet de cette thèse,
les moyens de la mener à terme et qui nous a
conseillé avec la plus grande bienveillance.
Il garde notre attachement le plus dévoué.

Au Docteur P. GUILLIEN,

qui nous a toujours aidé et instruit,
nous lui devons une reconnaissance et une
amitié impérissables.

P L A N

=====

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODE

- Malades traités
- La D. Penicillamine
- Méthode

NOS OBSERVATIONS

RESULTATS

- I - Résultats cliniques :
 - Estimation de l'effet clinique
 - Résultats globaux
 - Délai d'apparition
 - Résultat et fonction de la durée du traitement
- II - Résultats biologiques :
 - Vitesse de sédimentation
 - Séiologie rhumatismale
- III - Corrélations entre effet clinique et biologique
- IV - Influence de la posologie sur le résultat clinique
- V - Incidents - Accidents
- VI - Persistance de l'amélioration clinique après arrêt du traitement
- VII - Commentaires.

REVUE DE LA LITTERATURE

MECANISME D'ACTION DE LA D. PENICILLAMINE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'introduction de la Pénicillamine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde date de 10 ans (DRESNER 1960, HENRY, 1960).

En France les travaux consacrés à ce sujet sont peu nombreux. KAHN et De SEZE (1962), De SEZE et Coll. (1965, 1968) ont fait connaître leurs résultats dans quelques observations de polyarthrite maligne. Plus récemment CAMUS et Coll. (1970) ont rapporté les premières observations françaises de polyarthrite commune traitée par la D. Penicillamine.

La qualité des résultats cliniques et biologiques a conduit à utiliser ce médicament, réputé peu maniable, chez un plus grand nombre de malades. Nous rapportons 22 observations de polyarthrite commune suivies au Centre de Rhumatologie de la Pitié (Dr J.A. LIEVRE) et traitées par la D. Penicillamine.

L'étude critique de ces observations sera suivie d'une analyse de la littérature. Nous discuterons le mécanisme d'action de la D. Pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde.

Nous tenterons enfin dans notre conclusion de préciser les indications de la D. Penicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde commune.

MATERIEL ET METHODES

=====

MATERIEL

I - MALADES TRAITES

Nos malades présentent au moins cinq des critères de l'American Rheumatism Association. Il s'agit de Polyarthrites "nettes" ou "classiques".

Nous avons écarté systématiquement toute observation difficile à classer en faisant porter notre effort sur le dépistage des "collagénoses" à expression rhumatologique.

Nos malades n'ont pas de cellules L.E., n'ont pas de test de transformation lymphoblastique positif en présence d'A.D.N. Un test de Shirmer a été fait chez la plupart d'entre eux. Aucun ne présentait de signe cutané évocateur d'une sclérodermie. Dans une observation avec syndrome de Raynaud nous avons fait pratiquer un radio-cinéma oesophagien et une étude de la diffusion alvéolo-capillaire; ces examens furent normaux.

Les autres critères d'exclusion furent systématiquement recherchés.

Nos Polyarthrites sont des polyarthrites communes. Aucune polyarthrite maligne ne figure dans cette série. Nous avons écarté les formes avec signes cutanés ou neurologiques d'angéite nécrosoyante.

II - LA D. PENICILLAMINE

Nous avons utilisé la D. Penicillamine qui nous a été fournie par la pharma-

cie centrale des Hôpitaux de Paris sous forme de comprimés à 250 mg*. Cette D. Pénicillamine est synthétisée à partir de la pénicilline G sodique.

METHODE

- La posologie quotidienne variable d'un malade à l'autre n'a jamais été inférieure à 0,75 g ni supérieure à 1,50 g de D. Pénicillamine. Le médicament a été administré en trois prises au milieu des repas. Dans notre série la D. Pénicillamine ne fut jamais associée à un médicament immunodépresseur.

- Nos malades ont été suivis sur le plan clinique par des bilans fonctionnels chiffrés suivant la méthode de LIEVRE et Coll. (1962), qui tient compte à la fois du nombre d'articulations atteintes, des paramètres biologiques essentiels et du degré d'invalidité.

Des examens biologiques de routine ont été pratiqués avant et sous traitement : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, azotémie, transaminases, recherche d'une protéinurie dans les urines de 24 heures et épreuve d'Addis-Hamburger.

Le facteur rhumatoïde a été mis en évidence par les réactions de Waaler-Rose quantitatif (hématies O Rh + sensibilisées), du latex F II sur lame (Hyland) et par le polyartest Fumouze. La recherche de cellules L.E. et d'anticorps anti DNP a été faite avant et sous traitement (LE Test Hyland).

Les protéines du sérum ont été étudiées par électrophorèse et immunoélectrophorèse. Une étude immunoélectrophorétique comparative du sérum initial conservé à -30° et du sérum prélevé en fin de traitement a pu être faite dans plusieurs observations en utilisant les anti-sérums monospécifiquement anti IgG et anti IgM de l'Institut Pasteur.

* Nous remercions M. GARDENT, Pharmacien des Hôpitaux, de l'aide qu'il nous a apportée.

L'étude de la transformation des lymphocytes en présence de Phytohéma^gglutinine a été faite avant et sous traitement chez six malades (J. CROUZET).

La fréquence des examens biologiques et leur nombre a varié selon que les malades étaient hospitalisés ou suivis à la consultation.

OBSERVATIONS

=====

NOS OBSERVATIONS

Nos 22 observations sont présentées sous forme de tableaux où nous avons fait figurer la mesure du coefficient d'invalidité et des paramètres biologiques essentiels avant et sous traitement par la Pénicillamine.

Quelques brefs commentaires complètent les données chiffrées.

OBS. 1 : Mme AVE... Age : 56 Poids : 65 kg Ancienneté de la P.R. : 18 mois

	15è jour	30è jour	45è jour	60è jour
Prednisone				
Penicillamine	1 g	1 g	1 g	
Coeff. Inval.	54	56	58	59
V.S.	80	97	85	93
W.R.	1024	1024	2048	1024
G.B.	6800	7500	2700	4600
Alb./24h.	0	0	0	0

Polyarthrite séropositive non cortisonée traitée par la D-Pénicillamine (15mg/kg).
 Arrêt au 45è jour en raison d'une leuconcutropénie (2700 GB, 28% PN) réversible en deux semaines
 (4600 GB, 60% PN). Aucune amélioration clinique. Pas de modification des signes biologiques.

OBS. 2 Mme BRE..... Age : 79, Poids : 45 kg Ancienneté de la P.R. : 6 ans

		15è jour	30è jour	45è jour	60è jour	90è jour
Prednisone						
Pénicillamine		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	55	54	59			27
V.S.	42	53	32	31	22	21
W.R.	2048	4096		64	256	256
G.B.	6700	5200	4300	3300	7200	4400
Alb./24h.	0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive non corticonée traitée par la D-Pénicillamine (22mg/24h).
 Baisse significative de la V.S. et du taux du Waaler-Rose en deux mois. Bon résultat clinique au 3è mois.
 Bonne tolérance.

OBS. 3 Mr BRO... Age : 35 Poids : 71 kg Ancienneté de la P.R. : 7 ans

		2è mois	4è mois
Prednisone	13 mg	13 mg	10 mg
Pénicillamine		1 g	1 g
Coef. Inval.	8	8	2
V.S.	15	14	7
W.R.	1024	1024	512
G.B.	5800	3100	7100
Alb./24h	0	0	0

Polyarthrite séro-positiv cortisonée traitée par la D-Pénicillamine (14mg/24kg).
Très bon résultat clinique et baisse de la V.S. au 4è mois. Réduction de la dose quotidienne de prednisone de 13 à 10 mg/j. Pas de diminution significative du taux de Waaler-Rose au 4è mois de traitement. Bonne tolérance.

Obs. 4 Mr CAS... Age : 45 Poids : 50 kg Ancienneté de la P.R. : 3 ans

		1 mois	2 mois	6 mois	9 mois
Prednisono					
Pénicillanino		1 g	1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	31	39		16	15
V.S.	47	46	45	45	22
W.R.	1024	4096		1024	1024
G.B.	4100	5200	6500	7200	5600
Alb./24 h.	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive non cortisonée traitée par la D-Pénicillanino (20mg/kg).
 Bon résultat clinique précédant la baisse de la V.S. Pas de réduction du taux du facteur
 rhumatoïde. Bonne tolérance.

OBS 5 Mme DUC..... Ago : 49 Poids : 52 kg Ancienneté de la P.R. : 5 mois.

		1er mois	2è mois	3è-4è mois	5è mois	7è mois	10è mois	12è mois	18è mois
Prednisone	10 mg								
Pénicillamine		1,50 g	1,50 g		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	59				53	28	32		8
V.S.	90	66	35		70	25	12	11	15
W.R.		256	256			4	0	32	4
G.B.		7500	6300		6500	5900	6000	7500	10300
Alb./24h		0	0		0	0	0	0	0

Polyarthroïde séro-positif cortisoné sous 10 mg/j de prednisone. Hémorragie digestive imposant l'arrêt des corticoïdes. Mise à la Pénicillamine (29mg/kg). Arrêt de la pénicillamine au 60è jour alors que la V.S. s'est abaissée et que l'état clinique s'améliore. Reprise 2 mois plus tard en raison d'une rechute à la posologie de 20mg/kg. Très bon résultat clinique et biologique avec négativation de la sérologie rhumatoïde.

Eosinophilie à 14% au 45è jour. Prurit sans éosinophilie au 12è mois.

OBS 6 Mme ELI... Ago : 58 Poids : 42 Ancienneté de la P.R. : 15 mois

		1 mois	2 mois	3 mois
Prednisone	5 mg	5 mg	5 mg	4 mg
Pénicillamine		1 g	0,75 g	0,75 g
Coef. Inval.	26	30		17
V.S.	87	68	43	43
W.R.	1024	2048		4
G.B.	16700	9500	7500	6000
Qlb./24h	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive cortisonée (5mg/j prednisone) mise à la D-Pénicillamine (24 puis 18 mg/kg). Baisse de la V.S. et du taux du Waaler-Rose au 2^e mois. Amélioration clinique au 3^e mois. Bonne tolérance.

OBS : 7 Mme ESN... Age : 68 Poids : 40 kg Ancienneté de la P.R. : 8 ans

	1er mois	2è mois	4è mois	6è mois	8è mois
Prednisone	9 mg	8 mg	7 mg	5 mg	5 mg
Pénicillamine		1 g	1 g	1 g	
Coef. Inval.		41	27		7
V.S.	42	58	15	21	8
W.R.		512			
G.B.	11000	6200	8900	7400	
Alb./24h	0,10	0	0	0,45	0,07

Polynarthrite rhumatoïde séropositive cortisonée mise à la D-Pénicillamine (25mg/kg)
 Très bon résultat clinique et baisse de la V.S.
 Interruption de la D-Pénicillamine au 6è mois on raison d'une albuminurie à 0,45g/24h.
 Réversible en 2 mois.

OBS 8 Mme JAC... Age : Ancienneté de la P.R. : 2 ans

		1 mois	2è mois	3è mois	7è mois	8è mois
Prednisone		0,75				
Pénicillamine				0,75	0,75	
Coef. Inval.	21	9		30	15	15
V.S.	28	25		20		22
W.R.	0	0		0		
G.B.	7000			7700		6000
Alb./24h	0	0		0		0

Polyarthrite séro-négative non cortisonée mise à la D-Pénicillamine
 Bon résultat clinique. V.S. inchangée. Rechute lors d'une interruption de deux mois.
 Efficacité de la D-Pénicillamine lors d'une 2è cure. Bonne tolérance.

OBS 9 Mme KIM... Age : 46 Poids : 50 Ancienneté de la P.R. : 6 ans

		1 mois	3 mois	7 mois	9 mois	12 mois	16 mois	18 mois	21 mois
Prednisone	20 mg								
Pénicillamine		1,5 g	1,5 g			0,75	0,75	0,75	0,75
Coef. Inval.	72			26	9	22	18	7	8
V.S.	120	70	22	18	2	12	22	6	5
W.R.	1024	512	256		0	16	0	0	32
G.B.	11000	7100	6100	8400	5900	8400	6100	3400	4700
Alb./24h	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive cortisonée. Arrêt des corticoïdes en raison d'un ulcus duodénal. Mise à la pénicillamine (30mg/kg). Bon résultat clinique au 2è mois. Suspension de la pénicillamine car intolérance gastrique. Reprise du traitement après 9 mois d'interruption en raison d'une rechute. Très bon résultat clinique et biologique avec négativation de la sérologie rhumatoïde. Bonne tolérance à la posologie de 15mg/kg.

OBS. 10 Mr LAI... Age : 38 Poids : Ancienneté de la P.R. : 4 ans

		3è mois	5è mois
Prednisone			
Pénicillamine		1 g	1 g
Coef. Inval.	16	0	< 5%
V.S.	45	14	
W.R.	0	0	
G.B.	6200	6800	
Alb./24h.	0	0	0

Polyarthrite séro-négative non cortisonée. Très bon résultat clinique et biologique au 2è mois. Bonne tolérance.

OBS. 11 Mr MAI... Age : 57 Poids : Ancienneté de la P.R. : 5 ans

		1 mois
Prednisone		
Pénicillamine		1 g
Coef. Inval.	18	8
V.S.	21	26
W.R.	128	128
G.B.	9800	10000
Alb./24h.	0	0

Polyarthrite séro-positive non cortisonée mise à la D-Pénicillamine. Effet clinique très favorable au 30è jour sans modification significative de la V.S. et de la sérologie rhumatoïde. Bonne tolérance.

OBS 12 Mme MAR..... Age : 44 Poids : 64 Ancienneté de la P.R. : 13 ans

		15 jours	30 jours
Prednisono	6 mg	6 mg	6 mg
Pénicillamine		0,75	0,75
Coef. Inval.	39	12	10
V.S.	47	30	37
W.R.	256	1024	256
G.B.	10000	5700	9000
Alb./24h.	0	0	0

Polyarthrite rhumatoïde séro-positve cortisonée mise à la D-pénicillamine (12mg/kg)
 Effet clinique favorable on 15 jours sans modification significative de la V.S.
 et de la sérologie rhumatismale. Arrêt de la pénicillamine au 30è jour en raison
 de manifestations allergiques : urticaire, oedème de la face, discrèt oedème laryngé
 Régression des troubles en 48 heures après interruption de la D-Pénicillamine.

OBS. 13 Mme OBE... Age : 54 Poids : 73 Ancienneté de la P.R. : 6 ans

		1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	7 mois	9 mois	11 mois
Prednisone									
Pénicillamine		0,75		0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Coef. Inval.	30	19		7	5	0			
V.S.	57	53		22	12	11	15	12	
W.R.	1024	8		0					0
G.B.	8700	6500		8600	8100	7400	7900	7900	
Alb./24h.	0	0		0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive non cortisonée mise à la D-Pénicillamine (10 mg/kg)
 Effet clinique favorable en 1 mois mais arrêt du traitement en raison d'une agueusie traitée par
 Cuproxane I.M. Réversible en 20 jours. Reprise de la D-Pénicillamine avec un suppositoire/jour
 de Cuproxane. Très bon résultat clinique et biologique. Négativation de la sérologie rhumatoïde.
 Pas de rechute de l'agueusie.

OBS 14 M^{me} PAY... Age : 70 Poids : 55 Ancienneté de la P.R. : 7 mois

		15 jours	30 jours	45 jours
Prednisone				
Pénicillamine		1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	59		21	
V.S.	96	83	48	
W.R.		1024		1024
G.B.	13800	6100		9700
Alb./24h.	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positive non cortisonée mis à la D-Pénicillamine (16mg/kg)
 Bon résultat clinique et baisse de la V.S. Sérologie rhumatoïde inchangée à
 la 7^e semaine où la D-Pénicillamine est arrêtée en raison d'une intolérance
 gastrique avec vomissements.

OBS. 15 Mme PIN... Age : 49 Poids : 58 Ancienneté de la P.R. : 11 ans

		15 jours	30 jours		45 jours	60 jours
Prednisone						
Pénicillamine		1 g	1 g		0,50	
Coef. Inval.	46	32	17		9	
V.S.	35	27		17		
W.R.	128	0	0			
G.B.	5500	4600	4900		1400	4800
Alb/24h	0	0	0		0	0

Polyarthrite séro-positive non cortisonée résultat clinique et biologique très satisfaisant sous D-Pénicillamine (17mg/kg). Interruption du traitement en raison d'une angine avec réaction urticarienne à la pénicilline. Lors de la reprise de la D-Pénicillamine (8mg/kg) pas de manifestation clinique allergique mais leucotropénie à 1400 (3% PN) avec éosinophilie (15%). Phlegmon de l'amygdale contemporain de la leuconeutropénie. Guérison sous ampicilline. Normalisation de la formule leucocytaire 20 jours après arrêt de la pénicillamine.

OBS. 16 Mme REB... Age : 49 Poids : 55 Ancienneté de la P.R. : 20 ans

		15è jous	30è jous	60è jour	90è jour	4è mois	7è mois
Prednisone	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg	5 mg	5 mg	4 mg
Pénicillamide		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	32		26		13		
V.S.	34	22		10		14	
W.R.	0			0			
G.B.	6500	6100		6600		5600	
Alb./24h.	0	0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-négative cortisonée. Bon résultat clinique au 2è mois sous pénicillamine (18mg/kg). Réduction des corticoïdes. Bonne tolérance.

OBS. 12 Mme TAC... Age : 48 Poids : 61 Ancienneté de la P.R. : 12 ans

		3è mois	7è mois	8è mois
Prednisone				
Pénicillamine		1 g	1 g	
Coef. Inval.	27	27	27	27
V.S.	45	16		20
W.R.	8	32		512
G.B.	4500	2700		3700
Alb./24h.	0	0	0	0

Polyarthrite séro-négative mise à la D-Pénicillamine (18mg/kg). Pas d'amélioration clinique au 6è mois malgré une diminution de la V.S. Positivité de la sérologie rhumatoïde à l'arrêt de la pénicillamine. Bonne tolérance.

OBS. 18 Mme TER... Age : 47 Poids : 37 Ancienneté de la P.R. : 14 ans

		2è mois	4è mois	7è mois	11è mois
Prednisone	15 mg	↗			
Pénicillamine		0,75 g	0,75 g		
Coef. Inval.	62	60	58		
V.S.	10	46	<u>120</u>		
W.R.	512	0	0	0	
G.B.	6600	5200	5900		
Alb./24h	0	0	5g/24h	2,5g/24h	1g/24h

Polyarthrite séro-positive cortisonée. Sevrage en corticoïde et mise à la pénicillamine (20mg/kg). Pas d'effet clinique lorsque le traitement est interrompu en raison d'une albuminurie à 5g/24h au 4è mois. L'albuminurie ne disparaît pas totalement après arrêt du traitement. Négativation de la sérologie rhumatoïde.

OBS 19 Mr TRA... Age : 50 Poids : 50 Ancienneté de la P.R. : 14 ans

		15è jour	30è jour	45è jour	5è mois	12è mois	18è mois
Prednisone	15mg						
Pénicillamine		1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1 g
Coef. Inval.	47			38		15	5
V.S.	54	101	65	92	80	9	
W.R.		1024	512	512	128		
G.B.	10700	13000	9600	8900		9400	
Alb./24h	0	0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positivo cortisonée. Sevrage en corticoïdes imposé par un ulcus duodénal associé à d'autres complications des corticoïdes (ostéoporose, cataracte). Mis à la D-Pénicillamine (30 mg/j). Très bon résultat clinique et biologique mais tardif vers le 10è mois de traitement. Réduction de la posologie à 20mg/j de D-Pénicillamine. Persistance de l'effet obtenu la polyarthrite paraissant éteinte. Bonne tolérance.

OBS. 20 Mme URB... Age : 64 Poids : 68 Ancienneté de la P.R. : 6 mois

		15è jour	30è jour	2è mois	4è mois
Prednisone		0,75 g	0,75 g	0,75 g	0,75 g
Pénicillanine					
Coef. Inval.	37	29	30	12	13
V.S.	63	63	46		25
W.R.	0	0	0	0	0
G.B.	7000	6300	6100		7900
Alb./24h.	0	0	0		0

Polyarthrite séro-négative non cortisonée. Bon résultat clinique et biologique à la 6è semaine malgré une posologie faible : 11 mg/kg/jour de D-Pénicillamine. Bonne tolérance.

OBS. 21 Mme VAS... Age : 61 Poids : 60 Ancienneté de la P.R. : 43 ans

		15è jour	30è jour	4è mois	5è mois	6è mois	11è mois
Prednisone	4 mg						
Pénicillamine		1 g	1 g	1 g		1 g	
Coef. Inval.	41		34	12		4	2
V.S.	64	29	26	17		20	16
W.R.	0	0	0			0	
G.B.	6700	5200	7200	4400		6500	
Alb./24h	0	0	0	0		0	

Polyarthrite séro-négative mise à la D-Pénicillamine (17mg/kg). Interruption du traitement au 4è mois pour agueusie réversible en 15 jours sous Cuproxane. La pénicillamine est reprise, réapparition de l'agueusie avec glossite un mois plus tard la malade n'ayant pas poursuivi le cuproxane prescrit. Très bon résultat clinique et biologique se maintenant 5 mois après l'arrêt de la pénicillamine.

OBS. 22 Mme VEL... Age : 49 Poids : 65 Ancienneté de la P.R. : 2 ans

		1er mois	2è mois	3è mois	4è mois	5è mois	8è mois	10è mois
Prednisone	5 mg							
Pénicillamine		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Coef. Inval.	50	25	37			19	15	12
V.S.	100	72	64	45	33	21	17	16
W.R.	1024	1024	1024			512	128	
G.B.	9000	8700	6100	8700	7900	4400	4200	
Alb./24h	0	0	0	0	0	0	0	0

Polyarthrite séro-positivo cortisonée mise à la D-Pénicillamine 15mg/kg.
Bon résultat clinique et biologique vers le 4è mois. Arrêt des corticoïdes.
Tolérance satisfaisante malgré un prurit signalé au 2è et au 10è mois.

R E S U L T A T S

=====

RESULTATS

TABEAU RECAPITULATIF : Coefficient d'invalidité, V.S., Waaler-Rose avant traitement et en fin de traitement par la D.Pénicillamine.

OBS.	Coefficient d' invalidité		V.S.		Waaler-Rose		Durée du traitement	Posologie mg/kg	
1	54	59	80	93	1024	1024	1,5 M	15	
2	55	27	42	21	2048	256	3 M	22	
3	8	2	15	7	1024	512	4 M	14	
4	31	15	47	22	1024	1024	9 M	20	
5	59	8	90	15	256	0	18 M	29	20
6	26	17	87	43	1024	4	3 M	24	
7	41	7	42	7	512		6 M	25	
8	30	15	20	22	0	0	8 M		
9	72	8	120	5	1024	0	11 M	30	15
10	16	5	45	14	0	0	5 M		
11	18	8	21	26	128	128	1 M		
12	39	10	47	37	256	256	1 M	12	
13	30	0	57	12	1024	0	13 M	10	
14	59	21	96	48	1024	1024	7 sem.		
15	46	9	35	17	128	0	3 sem.	17	
16	32	13	34	14	0		10 M	18	
17	27	27	45	20	8	512	6 M	18	
18	62	58	10	120	512	0	3,5 M	20	
19	47	5	54	9	1024	128	18 M	30	20
20	37	13	63	25	0	0	6 M	11	
21	41	4	64	20	0	0	6 M	17	
22	50	12	100	16	1024	128	11 M	15	

I - RESULTATS CLINIQUES

I - ESTIMATION DE L'EFFET CLINIQUE

Nous parlons de :

- Bon résultat clinique lorsque le coefficient d'invalidité s'est abaissé sous traitement d'au moins 50%.

- Très bon résultat clinique lorsque le coefficient d'invalidité devient inférieur, sous Pénicillamine, à 10%.

Dans ce cas il est parfois difficile de faire la part de ce qui revient à une inflammation rhumatismale réduite et aux séquelles mécaniques restant après extinction du processus inflammatoire.

II - RESULTATS GLOBAUX

La répartition de nos résultats est la suivante :

- effet nul : 4 malades (18%)
- bon résultat : 8 malades (36%)
- très bon résultat : 10 malades (46%).

Un Bon ou Très Bon résultat clinique est obtenu chez 18 de nos 22 malades (82%).

III - DELAI D'APPARITION

Le bénéfice clinique de la D.Pénicillamine est acquis après un traitement de durée variable.

La réduction de 50% du coefficient d'invalidité est obtenue :

- entre la 3^e semaine et le deuxième mois de traitement : 5 fois
- entre le 2^e et le 4^e mois de traitement : 8 fois
- entre le 4^e et le 6^e mois de traitement : 4 fois
- au 10^e mois de traitement : 1 fois.

Nous n'avons pu établir de corrélation entre d'une part le délai d'apparition d'un bon résultat clinique et d'autre part l'ancienneté et la sévérité de la polyarthrite.

Dans nos cinq polyarthrites séro-négatives l'amélioration clinique a toujours été obtenue en moins de trois mois.

IV - RESULTATS EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

Le bénéfice clinique de la D.Pénicillamine est donc acquis après un traitement de durée variable. La durée de nos traitements est inégale d'une observation à l'autre. En effet les malades n'ont pas été mis à la Pénicillamine à la même date et d'autre part des incidents thérapeutiques nous ont obligés à interrompre le traitement parfois précocément.

Si nous considérons les douze malades traités 6 mois et plus (obs.4,5,7,8,9, 13,16,17,19,20,21,22) nous relevons :

- un résultat nul
- 5 bons résultats
- 6 très bons résultats.

Soit 11 fois sur 12 ($\neq$ 92%) un bon ou très bon résultat clinique.

II - RESULTATS BIOLOGIQUES

I - VITESSE DE SEDIMENTATION

L'accélération de la vitesse de sédimentation quoique non spécifique, témoigne de l'intensité des phénomènes inflammatoires.

La sédimentation à la première heure sous pénicillanine a été réduite d'au moins 50% de son chiffre initial dans I7 de nos 22 observations (77%).

Ce résultat a été obtenu :

- entre la 3^e semaine et le 2^e mois : 12 fois
- entre le 2^e et le 4^e mois : 3 fois
- Au 6^e mois : 1 fois
- Au 7^e mois : 1 fois.

Ce résultat a été obtenu 11 fois sur 12 ($\neq$ 92%) chez les malades traités 6 mois et plus.

La vitesse de sédimentation peut redevenir strictement normale (inférieure à 10 mm à la 1^è heure) comme dans nos observations 3,7,9,19 .

II - SÉROLOGIE RHUMATOÏDE

Nous avons traité 6 polyarthrites séro-négatives et 16 polyarthrites séro-positives.

Les polyarthrites séro-négatives sont restées séro-négatives sous D.Pénicillamine. Dans l'observation I7 où le traitement a été arrêté au 6^e mois en raison d'un échec clinique la positivation secondaire de la sérologie rhumatoïde doit être notée (Waler-Rose + au 1/512).

Chez 15 polyarthrites séro-positives (un dossier ne peut être retenu la réaction de Waler-Rose n'ayant pas été répétée) nous avons observé :

- 5 fois (33%) une négativation de la sérologie rhumatoïde appréciée par la réaction de Waler-Rose.
- 3 fois (20%) une diminution du taux de positivité du Waler-Rose supérieure à deux dilutions.

Soit 8 fois sur 15 (53%) une baisse significative du taux de positivité de la réaction de Waler-Rose.

Cette baisse du taux de positivité de la sérologie rhumatoïde survient après un temps de traitement très variable qui ne paraît pas toujours proportionnel au taux de positivité de la réaction de Waaler-Rose initiale.

III - CORRELATIONS ENTRE EFFET CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Il existe une bonne corrélation entre le bénéfice clinique et la baisse de la vitesse de sédimentation puisque nous observons :

- 2 fois : effet clinique nul et V.S. non abaissée (obs.1,18)
- 15 fois : bon ou très bon résultat clinique avec V.S. inférieure à 50% du chiffre initial pour la première heure.

Dans ces 15 observations l'effet clinique favorable et la baisse de la vitesse de sédimentation apparaissent 12 fois simultanément.

La corrélation est moins nette entre effet clinique et réduction significative de la positivité de la sérologie rhumatoïde puisque nous ne l'observons que 8 fois sur 15 (53%).

Il s'agit d'un résultat nul tant clinique que biologique (obs.1) et de 7 observations avec effet clinique et biologique. L'étude de ces 7 dossiers montre que 3 fois effet clinique et biologique sont apparus simultanément alors que la réduction de la positivité de la réaction de Waaler-Rose précédait deux fois l'effet clinique, l'inverse ayant été noté 2 fois.

Dans les 8 observations où il n'y a pas concordance entre effet clinique et biologique, six fois un résultat clinique favorable est obtenu sans diminution significative du taux de positivité de la réaction de Waaler-Rose.

La durée très inégale de nos traitements explique sans doute ces résultats.

IV - INFLUENCE DE LA POSOLOGIE SUR LE RESULTAT CLINIQUE

La posologie en mg/kg peut être précisée chez 18 de nos 22 malades. Elle varie entre 10 mg/kg et 30 mg/kg de D.Pénicillamine par jour.

Chez les 8 malades dont la posologie est égale ou supérieure à 20 mg/kg nous notons 2 échecs, 2 bons résultats, 4 très bons résultats.

Chez les 10 malades dont la posologie est inférieure à 20 mg/kg nous notons 2 échecs, 4 bons résultats et 4 très bons résultats.

Si nous ne considérons maintenant que les patients dont la posologie fut inférieure à 15 mg/kg (obs.3,12,13,20) nous avons 2 bons résultats et deux très bons résultats cliniques.

Il ne paraît donc pas nécessaire d'employer une posologie quotidienne supérieure à 15 mg/kg de D.Pénicillamine pour obtenir un bon résultat clinique.

V - INCIDENTS - ACCIDENTS

Onze de nos 22 malades (50%) ont parfaitement toléré la D.Pénicillamine.

Des manifestations d'intolérance sans gravité permettant la poursuite, ou n'obligeant qu'à une suspension passagère du traitement ont été notées 5 fois :

- Obs.5 : Eosinophilie à 14% à la 6^e semaine, prurit sans éosinophilie au 12^e mois.
- Obs.9 : Intolérance gastrique au 6^e mois.
- Obs. 13 : Agénésie survenue à la 3^e semaine. Suspension de la Pénicillamine pendant 20 jours avec injection I.M. quotidienne de Cuproxane. Pas de rechute à la reprise de la pénicillamine en poursuivant le cuproxane (1 suppositoire/jour). Recul de 10 mois.

- Obs. 21 : Agueusie au 4^e mois. Suspension de la Pénicillamine 30 jours.
- Obs. 22 : Prurit à la 6^e semaine et au 8^e mois persistant alors malgré une interruption du traitement de 1 mois. Non aggravé lors de la reprise. Pas d'éosinophilie.

Sept fois (32%) le traitement a dû être interrompu définitivement :

- Obs. 1 : Apparition d'une leucopénie avec neutropénie (2700 GB, 28% PN) à la 6^e semaine du traitement. Après arrêt de la pénicillamine la numération formule sanguine se normalise en 15 jours.
- Obs. 7 : Apparition d'une albuminurie modérée (0,45g/24heures) au 6^e mois régressant totalement en deux mois.
- Obs. 12 : Réaction allergique sans éosinophilie avec urticaire, oedème de la face, discret oedème laryngé au 30^e jour de traitement. Disparition des troubles en 48 heures après arrêt de la pénicillamine.
- Obs. 14 : Intolérance gastrique avec vomissements à la 7^e semaine du traitement.
- Obs. 15 : Apparition simultanée d'une leucopénie avec neutropénie majeure et d'une hyperéosinophilie (1400GB, 3% PN, 25% PE) au 30^e jour du traitement. Un phlegmon de l'amygdale s'est développé pendant la période de leuconeutropénie. Sa guérison fut obtenue sans difficulté sous Ampicilline.
La numération formule sanguine s'est normalisée 20 jours après arrêt de la D.Pénicillamine.
- Obs. 18 : Apparition d'une albuminurie à 5g/24h avec hématurie à 70 000H/mn après 3,5 mois de traitement. Disparition de l'hématurie après arrêt de la pénicillamine mais persistance d'une albuminurie à 1 g/24 heures dix mois plus tard.
- Obs. 21 : Réapparition d'une agueusie, au 6^e mois du traitement, avec glossite. Disparition des troubles 20 jours après arrêt de la pénicillamine. Notons que la malade n'avait pas pris de cuproxane prescrit lors de l'agueusie au 4^e mois.

Ces manifestations d'intolérance permettent de noter :

- La survenue précoce des deux leuconeutropénies. La posologie chez les deux malades était modérée : 15 et 17mg/kg/jour.
- La posologie chez les 2 malades qui présentèrent une albuminurie était de 20 et 25mg/kg/jour.
- Enfin aucun incident sérieux n'a été observé après le 6è mois de traitement.

VI - PERSISTANCE DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE APRES ARRET

DU TRAITEMENT

La suspension de la D.Pénicillamine en cas d'intolérance mineure, son interruption en cas d'accident plus sérieux permettent d'apprécier la durée d'action clinique du médicament.

La suspension du médicament pendant un mois ne s'est jamais accompagnée de rechute clinique. Une accélération de la V.S. est cependant notée dans l'observation 22.

Dans les observations 7 et 21 où nous disposons d'un recul appréciable après arrêt de la D.Pénicillamine le bénéfice clinique et l'amélioration des signes biologiques se maintiennent au 5è mois.

VII - COMMENTAIRES

Plusieurs points méritent quelques commentaires.

Le nombre des bons et très bons résultats cliniques : 82% des cas sur l'ensemble des malades, 92% des cas traités six mois et plus. Malgré l'absence de séries témoins cette fréquence nous paraît tout à fait remarquable.

La qualité des résultats cliniques doit être également soulignée. Rappelons que nous avons exigé une réduction du coefficient d'invalidité de 50% pour parler de bon résultat. Parfois la polyarthrite paraît totalement éteinte tant sur le plan clinique que sur le plan biologique la pénicillamine restant le seul traitement prescrit. Signalons que chez nos 10 malades cortisonés, les corticoïdes ont été arrêtés 5 fois, réduits 3 fois.

Le nombre des incidents ou accidents ayant imposé l'arrêt du traitement de façon définitive (32%) doit retenir notre attention.

Dans deux observations nous pouvons parler de complication sérieuse : obs.15 avec phlegmon de l'amygdale contemporain d'une leuconcutropénie, obs.16 où l'albuminurie des 24 heures est encore à 1 g, 10 mois après interruption de la pénicillamine.

Les manifestations allergiques, digestives, l'agueusie, régressent habituellement très vite.

Ces accidents seront bien entendu à considérer quand nous discuterons les indications de la pénicillaminothérapie dans la polyarthrite commune.

REVUE DE LA LITTERATURE

=====

REVUE DE LA LITTÉRATURE

LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Nous n'étudierons ici que les résultats observés dans la polyarthrite de gravité moyenne.

GRIFFIN (1960) rapporte, sans détails, un effet clinique favorable chez sept malades. Il note une baisse du facteur rhumatoïde (latex FII) chez cinq malades. Pourtant la pénicillamine n'a été administrée qu'à une dose modérée, 1g/j, et au maximum pendant 10 jours. DRESNER (1960) avec un traitement aussi court, mais de posologie plus élevée (2 à 3 g/j) note une baisse du facteur rhumatoïde (latex FII) chez 4 de ses 7 malades. PROHASKA (1965) améliore ses quatre malades. Le taux du facteur rhumatoïde s'abaisse dès le quinzième jour alors que l'effet clinique n'est appréciable que vers le deuxième mois. JAFFE (1965) a traité 21 malades pendant quatre à six mois, à la posologie moyenne de 2g/j. Il note une bonne corrélation entre résultat clinique et baisse de la V.S. Le taux du facteur rhumatoïde (latex FII) s'abaisse quinze fois sur 18. Les manifestations d'intolérance sont nombreuses : digestives (1/4 des cas) survenant en début de traitement, cutanées (1/4 des cas) avec érythème prurit, éosinophilie et parfois fièvre. Il signale une éruption bulleuse hémorragique. On note encore deux albuminuries réversibles à l'arrêt du traitement et surtout deux granulopénies, dont une mortelle. En 1968 JAFFE a élargi sa série à 45 malades. La mauvaise tolérance médicamenteuse a fait interrompre le traitement dans 20 à 25% des cas. L'amélioration clinique survient dans 80% des cas où le traitement a pu être poursuivi. La suppression de la corticothérapie a été possible neuf fois. La baisse du taux du facteur rhumatoïde survient de la 4^e à la 16^e semaine. A l'arrêt du traitement, le facteur rhumatoïde ne revient à son taux initial que six semaines à six mois plus tard.

LORBER (1966) a traité pendant au moins six mois 3 patients ayant des manifestations pulmonaires rattachées à la maladie rhumatoïde après étude biopsique. Après traitement, l'exploration fonctionnelle respiratoire et les radiographies objectivent l'amélioration clinique. Chez un des malades une seconde biopsie pulmonaire a été faite au 3è mois du traitement. Elle a permis de constater une régression des infiltrats lymphoïdes et des signes de vascularité. Un syndrome néphrotique et une dépression médullaire ont fait interrompre la pénicillamine chez deux malades.

Les dix malades de MIEHLKE (1967) traités pendant quatre à quatorze semaines, ont été améliorés, avec diminution du taux du facteur rhumatoïde (latex FII) alors que la V.S. ne s'abaissait que sept fois.

ZUCKNER (1967) a traité 15 malades à la posologie de 1 à 2 g/jour pendant un an. Il rapporte 7 résultats cliniques bons ou excellents et deux résultats moins nets. La V.S. s'est abaissée neuf fois et le taux du facteur rhumatoïde (latex FII) quatorze fois. L'effet clinique favorable survient le plus souvent après un mois et demi à deux mois de traitement. Il s'est fait attendre six mois dans une observation. La tolérance est médiocre : granulopénie (1), odeur désagréable des téguments (1), gastralgie (1), modification du goût (4). Le même auteur confirme ces résultats en 1970.

Dans une observation de polyarthrite avec malabsorption et ankylose, LAKE (1968) constate, sous pénicillamine, une amélioration des tests d'absorption digestive.

Etudiant la réaction de Waaler-Rose chez 14 malades GOLDING (1968) ne note une réduction du taux de positivité que chez ceux traités plus d'un mois. Il signale; 1 état dyspeptique, 1 albuminurie, 1 agranulocytose, 1 allergie cutanée; 2 éosinophilies transitoires.

KOHLHARDT (1968) a traité 60 malades pendant en moyenne quatre semaines à la posologie de 0,9 à 1,5 g de pénicillamine par jour. Cinquante et un malades ont été améliorés (85%). Le taux du facteur rhumatoïde s'est abaissé 37 fois (latex FII). Il signale la disparition d'un complexe 22S circulant chez un de ses malades.

TANNER (1969) a traité 20 malades par 1,8g/jour de pénicillamine pendant trois à quatre semaines, ce qui lui paraît court pour apprécier l'effet du traitement, tant sur les signes cliniques que biologiques. Enfin TRUHLAR --(1969) avec une posologie réduite à 1g/j note un effet clinique très favorable chez 10 de ses 14 malades, après un traitement de quatre à seize semaines. Avec cette posologie la tolérance paraît bonne, seuls quelques troubles digestifs sans gravité ont été observés.

De cette analyse et de notre série, nous retiendrons d'abord la fréquence des intolérances. Les plus nombreuses sont plus désagréables que menaçantes : intolérance digestive mineure, éosinophilie transitoire isolée ou associée à un rash prurigineux, hypo ou agueusieréversible à l'arrêt du traitement. L'agueusie qui est exceptionnelle dans la maladie de WILSON traitée par la pénicillamine serait liée à l'action chélatrice de la drogue sur le cuivre(HENKIN 1967). Un apport cuivré pourrait, comme dans notre observation I3, permettre la reprise du traitement sans incident.

La granulopénie pouvant conduire à l'agranulocytose est beaucoup plus préoccupante puisque le seul décès rapporté dans le traitement de la polyarthrite par la pénicillamine est lié à cette complication.

Enfin le syndrome néphrotique, signalé dès 1959 par FELLERS et dont deux cas ont été rapportés par BOUDIN (1965) chez des Wilsoniens, est annoncé par une albuminurie. La fréquence de cette complication est difficile à préciser certains travaux ne mentionnant pas les incidents thérapeutiques et les traitements étant de durée très variable, on peut cependant l'estimer à environ 5%. Notre observation I8 montre que l'arrêt du traitement ne fait pas toujours disparaître totalement la protéinurie.

LACHIANI (1968), JAFFE et TRESER (1968) ayant mis en évidence des dépôts d'IgG et de complément dans les glomérules de leurs malades pensent que la néphropathie est due à un mécanisme immunologique. L'aspect ultrastructural est compatible avec cette hypothèse (JAFFE et TRESER 1968, HAYSLETT 1968). Pourtant s'il est possible de détecter des anticorps antipénicillamine la négativité des tests d'inhibition ne permet pas d'affirmer leur spécificité (AMOS 1968).

En définitive, le risque léthal si on considère que 200 polyarthrites communes ont été traitées par la pénicillamine est voisin de 0,5%. Ce risque n'est pas supérieur, bien au contraire, à celui des traitements par les immuno-dépresseurs ou des traitements par les corticoïdes.

Signalons que quelques syndromes lupiques induits par la pénicillamine ont été rapportés récemment (PEPIN 1970) il peut paraître surprenant qu'ils aient été observés dans la maladie de WILSON et non pas dans la polyarthrite. Chez nos malades nous n'avons jamais eu de recherche de cellules L.E. positive en cours de traitement.

L'efficacité de la pénicillamine sur les signes cliniques et biologiques est difficile à juger avec précision pour plusieurs raisons. Tout d'abord les travaux publiés, comme le notre, ne comportent pas de série témoin. Ensuite les traitements associés sont rarement précisés quoique les immuno-dépresseurs semblent ne pas avoir été employés dans la polyarthrite de gravité moyenne. Enfin les traitements publiés varient dans leur durée et leur posologie.

Ces réserves faites, l'étude de la littérature et celle de nos propres cas font apparaître l'action indiscutablement favorable de la pénicillamine sur les signes articulaires. Des nodules rhumatoïdes peuvent disparaître (JAFFE 1961, CAMUS 1970). La suppression des corticoïdes a été possible dans 5 de nos cas et chez 9 des 45 malades de JAFFE.

Il existe une bonne corrélation entre l'amélioration clinique et la diminution de la vitesse de sédimentation. La diminution du taux du facteur rhumatoïde est habituelle, parfois précoce, souvent spectaculaire. La négativation complète comme dans 5 de nos observations est cependant rare. La sensibilité du test au latex F II plus grande que celle de la réaction de Waaler-Rose explique peut-être la rareté des négativations complètes dans la littérature.

Le pourcentage de bons résultats paraît lié à la durée du traitement. Si l'amélioration clinique peut être précoce la plupart des auteurs ne l'observent pas avant un mois de traitement et elle peut être beaucoup plus tardive, le temps de latence paraissant grossièrement proportionnel à l'évolutivité de la maladie. Le traitement n'est que suspensif mais la rechute peut être différée de plusieurs mois après arrêt de la pénicillamine.

MECANISME D'ACTION

=====

MECANISME D'ACTION

Paradoxalement, le mode d'action de la pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde paraît aujourd'hui plus incertain que lorsqu'elle fut utilisée pour la première fois il y a près de dix ans.

Nous allons envisager les diverses hypothèses avancées :

I - La Pénicillamine, comme le B.A.L. et la cystéine, appartient au groupe des thiols réducteurs, corps qui ont la propriété, au moins in vitro, de rompre les liaisons disulfure des grosses molécules globuliniques (IgM) et de les fragmenter en sous unités. Cet effet a été montré par DEUTSCH et MORTON (1957) pour le mercapto-éthanol et la cystéine, puis confirmé pour la pénicillamine par BLOCH (1960), SCHNEIDER (1967).

Le facteur rhumatoïde qui est une molécule d'IgG I9 S, perd sa réactivité immunologique en présence de thiol réducteur. Cette constatation initiale de HELMER (1958) fut vérifiée ultérieurement par plusieurs études, la pénicillamine étant ajoutée au sérum in vitro ou introduite dans une articulation (DRESSNER 1960, HENRY 1960, JAFFE 1962, MATHIES 1965).

Si le rôle exact du facteur rhumatoïde dans la polyarthrite demeure sujet à controverse on admet que les polyarthrites les plus sévères ont un taux élevé de facteur rhumatoïde (EPSTEIN 1959).

D'autre part, HOLLANDER (1965) voit dans les complexes facteur rhumatoïde IgG du liquide articulaire un maillon important de l'inflammation synoviale. Cette conception est étayée par la mise en évidence du facteur rhumatoïde dans les

ragocytes (ASTORGA 1965), d'inclusions d'IgM et d'IgG dans les mêmes cellules (SOLNICA 1968) par la chute du complément (PELTIER 1966) et par l'élévation des enzymes lysosomiaux du liquide synovial.

Il était donc logique d'introduire la pénicillamine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en espérant entraîner, par la réduction du taux du facteur rhumatoïde, une amélioration clinique. L'action favorable de la D pénicillamine dans certaines anémies hémolytiques à autoanticorps IgI (RITZ-MANN 1961) et dans la maladie de Waldenstrom (SCHNEIDER 1967) repose sur la même conception de son mode d'action.

Peuvent encore être retenus à l'appui de cette hypothèse :

- 1°) la diminution des IgI du sérum parfois observée (ZUCKNER 1967, CAMUS 1970)
- 2°) la diminution de la disparition de complexes 22S circulants, rapportée par BARNETT (1961) JAFFE (1964) KOHLHARDT (1968), que l'on peut rapprocher de la disparition d'un cryo-précipité mixte IgG-IgM comme dans l'observation III de CAMUS (1970).

A cette conception séduisante du mode d'action de la pénicillamine on peut opposer :

- L'activité du médicament dans certaines polyarthrites séro-négatives déjà observée par JAFFE (1965) et que confirme notre étude.

Cette objection est de portée limitée si on considère que la D Pénicillamine peut diminuer les IgG du sérum (GOTZ 1969) (CAMUS 1970) alors que dans la polyarthrite séro-négative un facteur rhumatoïde appartenant à la classe des IgG glomérulaires peut être mis en évidence (TORRIGIANI 1970).

- Le délai d'apparition des premiers signes favorables qui peut atteindre 6 mois et plus.

Il conviendrait, à notre avis, pour apprécier la valeur de cet argument, de rechercher un éventuel stockage du médicament avec élévation progressive de la pénicillaminémie en cours de traitement.

- Le manque d'efficacité thérapeutique d'autres thiols réducteurs comme la N-acétyl-pénicillamine, la cystéamine (JAFFE et Coll. 1968).

Les différences d'action observées entre les thiols réducteurs rend improbable les hypothèses faisant intervenir :

- L'action anti-inflammatoire générale des thiols réducteurs, pourtant expérimentalement démontrée par BAILEY (1968).

- L'action chélatrice sur le cuivre dont le taux s'élève dans la polyarthrite comme dans d'autres états inflammatoires (MAKISARA 1968).

- La sulphydrilémie abaissée des polyarthrites rhumatoïdes responsables pour LOBBER, de la formation de macroglobulines anormales.

II - L'antagonisme de la pénicillamine vis-à-vis de la vitamine B6 a également retenu l'attention puisque la carence en pyridoxine peut diminuer la réponse immunitaire (AXELROD 1961).

Cependant JAFFE (1969) a montré que l'administration simultanée de pyridoxine et de pénicillamine ne réduit pas l'efficacité du médicament; d'autre part, l'INH autre antimétabolite de la vitamine B6 même administré à forte dose ne réduit pas le taux du facteur rhumatoïde.

III - La Pénicillamine modifie la composition du collagène en augmentant la proportion du collagène soluble par inhibition des liaisons interfibrillaires (HARRIS 1966, NIMMI 1966).

Cette action de la pénicillamine ne paraît pas liée à la rupture des liaisons S-S (HARKNESS 1968) mais plutôt à la chélation du cuivre (KEISER 1968, RUCKER 1969).

Ces faits ont suscité de grands espoirs dans la sclérodermie mais l'appréciation sur des critères objectifs de la pénicillaminothérapie dans cette affection a été décevante (SMILEY 1967, FULGHUM 1968).

On ne conçoit pas clairement le rôle de cette propriété dans la polyarthrite.

IV - Toutes ces incertitudes conduisent à envisager l'action de la pénicillamine non pas au niveau des immunoglobulinémies circulantes mais au stade de leur production. La pénicillamine est parfois rangée parmi les immunodépresseurs (IEHLKE 1970; LE GOFF, 1969).

Chez l'animal sous pénicillamine la réponse immunitaire est inconstamment perturbée et varie d'un protocole à l'autre (ALTMANN 1965, HUBNER 1965, TOBIN 1964).

Dans notre série nous n'avons pas observé de variation significative des lymphocytes circulants.

Dans notre revue de la littérature nous n'avons relevé qu'un zona alors que cette complication est signalée chez 18 des 100 malades sous chlorambucil de LE GOFF (1970).

L'étude de la transformation blastique des lymphocytes en présence de phyto-hémagglutinine a été faite chez six de nos malades avant et sous D-Pénicillamine (J. CROUZET). Comme ZUCKNER (1967) nous n'avons pas constaté d'inhibition significative de la réaction.

L'action immuno-dépressive de la D-Pénicillamine n'est donc pas actuellement démontrée.

V - Signalons enfin que la D-Pénicillamine empêche le développement de certains virus (BESSA 1966). Cette inhibition, très sélective, ne peut-être obtenue par la L-Pénicillamine. La D-Pénicillamine interviendrait par antagonisme compétitif

vis-à-vis de certains acides aminés au niveau de la synthèse de l'ARN viral.

On ne peut s'empêcher de rapprocher ces résultats du récent travail de WARREN (1969) qui, par inoculation de synoviale rhumatoïde à la souris, a provoqué une polyarthrite transmissible sur plusieurs générations.

Ainsi le mode d'action de la pénicillamine reste incertain. L'hypothèse I ne peut-être semble-t-il formellement rejetée alors que l'hypothèse V n'est encore qu'une voie de recherches.

CONCLUSIONS

=====

CONCLUSIONS

L'étude de 22 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde nette ou classique nous a permis d'observer :

1°) La remarquable efficacité de la D-Pénicillamine tant sur les signes cliniques que biologiques de la maladie.

En effet, un bon ou très bon résultat clinique est obtenu dans 82% des cas, une baisse importante de la V.S. dans 77% des cas et enfin une baisse significative du taux du facteur rhumatoïde dans 53% des cas avec, dans cinq observations négativation de la sérologie rhumatoïde.

Comme d'autres auteurs nous avons constaté l'action différée du médicament ce qui explique que le pourcentage de bons ou très bons résultats cliniques augmente avec la durée du traitement. Nous obtenons dans cette série 92% de bons ou très bons résultats chez les malades traités six mois et plus.

Ce qui nous paraît remarquable est la qualité des résultats obtenus : aucun autre traitement ne nous paraît capable de donner à la fois une extinction du processus synovial et une négativation totale des réactions biologiques, sauf peut-être les traitements immunodépresseurs antimitotiques dont l'emploi est incomparablement plus dangereux.

2°) La fréquence des incidents thérapeutiques qui nous a obligé à interrompre la pénicillamine chez près d'un malade sur trois (7/22);

Une leuconéutropénie (2), une albuminurie (2), une intolérance gastrique (1), une agueusie avec glossite (1) furent responsables de l'arrêt du traitement chez nos malades.

Ce risque thérapeutique impose la surveillance d'un certain nombre de paramètres biologiques. La surveillance minimum doit associer, à notre avis, une numération formule sanguine et une mesure de la protéinurie des 24 heures deux fois par mois. L'arrêt précoce du traitement devant une leuconéutropénie, une albuminurie permettra une régression habituellement complète des troubles.

L'agueusie pourrait être prévenue par l'administration systématique d'une médication cuivrée.

La nécessité d'une surveillance clinique et biologique régulière est impérative pour la D-pénicillamine comme pour les traitements anti-inflammatoires et immuno-dépresseurs de la polyarthrite. Elle implique une coopération parfaite du malade.

3°) Une posologie de l'ordre de 15 mg/kg/jour est suffisante pour obtenir un effet favorable. Il est possible qu'une posologie moindre, de l'ordre de 10mg/kg, demeure efficace mais nos observations ne permettent pas encore de l'affirmer.

Une posologie modérée ne met cependant pas à l'abri des complications allergiques et hématologiques du traitement. Elle réduit cependant le risque d'intolérance gastrique, d'agueusie, et même peut-être d'albuminurie.

La technique du traitement devra être précisée afin d'en améliorer la tolérance. Il faut définir mieux la posologie minimum efficace et envisager un traitement discontinu après le sixième mois ou dès le résultat obtenu étant donné l'action prolongée de la D-Pénicillamine.

4°) Place de la D-Pénicillamine dans le traitement de la Polyarthrite rhumatoïde.

La qualité des résultats obtenus, incite à proposer ce traitement dans la plupart des polyarthrites rhumatoïdes.

- non pas dans les polyarthrites bénignes équilibrées de façon satisfaisante par les antalgiques et les anti-inflammatoires non hormonaux,

- mais dans les polyarthrites demandant :

1.- une corticothérapie en raison du risque indéniable d'une telle thérapeutique et des moins bons résultats obtenus,

2.- un traitement immuno-dépresseur dont le résultat parfois très satisfaisant implique un risque thérapeutique sérieux.

- Chez l'enfant où la polyarthrite impose parfois une corticothérapie qui retentit gravement sur la croissance; la D-Pénicillamine pourrait, malgré les risques d'intolérance, être utilisée.

Les très bons résultats obtenus dans les polyarthrites séro-négatives justifieraient un tel essai.

Vu le Président de Thèse :

BOUDIN

Vu le Doyen de la Faculté :

P. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. HALLET

BIBLIOGRAPHIE

=====

BIBLIOGRAPHIE

ALTMAN K., TOBIN M.S.

Suppression of the primary immune response induced by D.L. Penicillamine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965, 118, 554-557.

AMOS H.

Detection of antibodies in penicillamine sensitivity
Postgrad. Med. J. 1968, suppl. October 27-29.

ASTORGA G., BOLET A.J.

Diagnostic specificity and possible pathogenic significance of inclusions
in synovial leucocytes
Arthr. Rheum. 1955, 8, 511-523.

AXELROD A.E., HOPPERS S., LONG D.A.

Effects of pyridoxine deficiency upon circulating antibody formation
and skin hypersensitivity reaction to diphtheria toxoid in guinea pigs.
J. Nutr. 1961, 74, 58-64.

BAILLEY K.R., SHEFTNER A.L.

The reduction of experimentally induced inflammation by sulfhydryl compounds
Bioch. Pharmacol. 1967, 16, 1175-1182.

BARNETT E.V., VAUGHAN J.H.

Effect of penicillamine in a patient with rheumatoid arthritis and the
nephrotic syndrome.
In Atti del X Congresso della Lega Internazionale centra il reumatism. 1961,
2, 1382-1383, Min., Med. Ad.

BESSA G.L., LODDO B., BROTZU G., SCHIVO M.L., TAGLIAMONTE A., SPANEDA A.,
BO G., FERRARI W.,

Selective inhibition of polyvirus growth by D-Penicillamine in vitro
Virology, 1966, 30, 618-622.

BLOCH H.S., PRASAD A., ANASTASI, BRIGGS D.R.

Serum protein changes in Wadenstrom macroglobulinemia during administra-
tion of a low molweight thiol (penicillamine).
J. Lab. Clin. Med. 1960, 56, 212-217.

BOUDIN G., PEPIN B.

Accidents rénaux dans 2 cas de maladie de Wilson traités par la pénicillamine
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1965, 116, 833-842.

CAMUS J.P., GUILLIEN P., CROUZET J., SCHAEFFER A., LIEVRE J.A.

Pénicillamine et polyarthrite rhumatoïde. Etude de 9 observations
Ann. Med. Int. 1970, 121, 237-247.

DEUTSCH M.F., MORTON J.I.

Dissociation of human serum macroglobulin
Science 1957, 125, 600-601.

DRESNER F., TROMBLY P.

Chemical dissociation of the rheumatoid factor in vitro and in vivo.
Clin. Res. 1960, 8, 16.

EPSTEIN W.V., ENGLEMAN E.P.

The relation of the rheumatoid factor content of serum to clinical
neurovascular manifestations of rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1959, 2, 250-258.

FULGHUM D.D., KATZ R.

Penicillamine for scleroderma
Arch. Derm. 1968, 98, 51-52.

GOLDING J.R., WILSON J.V., PLUNKETT T.G.

Laboratory observations on the use of penicillamine in rheumatoid disease.
Post. Med. Grad. J. 1968, suppl. October 40-41.

GOTZ H. Von, SCHEIFFARTH F., KRAUSS P.,

Dissoziierungsversuche und serumprotein fraktionen unter besonderer Bernick-
eichtigung des Rheumafaktors.
Z. Rheum. 1969, 28, 328-339.

HARKNESS R.D.

In vitro and in vivo observations on the effect of penicillamine
on collagen.
Postgrad. Med. J. 1968, suppl. October, 31-34.

HARRIS E.D., SJOERSMA A.

Effect of penicillamine on human collagen and its possible application
to treatment of scleroderma.
Lancet 1966, 2, 996-999.

HAYSLETT J.P., BENSCH K.G., KASHGARIAN M., ROSENBERG L.E.

Focal glomerulitis due to penicillamine
Lab. Invest. 1968, 19, 376-381.

HEIMER R., FREDERICO M.

Depolymerisation of the I9S antibodies and the I9S rheumatoid factor.
Clin. Chem. Acta 1958, 3, 496-498.

HENKIN R.I., KEISER H.R., JAFFE I.A., STERNLIEB I., SCHETINBERG I.M.

Decreased taste sensitivity after D-Penicillamine reversed by copper administration.

Lancet 1967, 2, 1268-1271.

HENRY M., HOLLEY H.L.,

In vitro effects of penicillamine derivats on rheumatoid factor.

Clin. Res. 1960, 8, 198.

HOLLANDER J.L., Mc CARTY D.J., ASTORGA G., CASTOR-MORILLO E.

Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation.

I : "The R.A. Cell" and a working hypothesis.

Ann. Int. Med. 1965, 62, 271-280.

HUBNER K.F., GENGOZIAN N.

Depression of the primary immune response by dl penicillamine

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965, 118, 561-565.

JAFFE I.A.

Intra articular dissociation of the rheumatoid factor.

J. Lab/ Clin. Med. 1962, 60, 409-421.

JAFFE J.A.

Rheumatoid arthritis with arteritis. Report of a case treated with penicillamine.

Ann. Int. Med. 1964, 61, 556-563.

JAFFE I.A.

The effect of penicillamine on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis.

Arthr. Rheum. 1965, 8, 1064-1079.

JAFFE I.A.

Penicillamine in rheumatoid disease with particular reference to rheumatoid factor

Postgrad. Med. J. 1968, suppl. October, 34-40.

JAFFE I.A.

Anti-vitamin B6 effect of D-Penicillamine.

Annals N.Y. Acad. Sci. 1966, 166, 57-65.

JAFFE I.A., MERRYMAN P.

Effect of increased serum sulphhydryl content of titre of rheumatoid factor.

Ann. Rheum. Dis. 1968; 27, 14-18.

JAFFE I.A., TRESER G., SUZUKI Y., EHRENREICH T.

Nephropathy induced by D-Penicillamine

Ann. Int. Med. 1968, 69, 549-556.

KAHN M.F., SEZE de S.

Hypothèses sur la pathogénie des polyarthrites rhumatoïdes malignes.
Essai de la pénicillamine.
Rev. Rheum. 1962, 29, 330-336.

KEISER H.R., HENKIN R.I., KARE M.

Reversal by copper of the lathryrogenic action of D-Penicillamine
Pros. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 129, 516-522.

KOHLHARDT J., MIEHLKE K.

D-Penicillamin. Ein Beitrag zur Therapie der progredient chronischen Polyarthrititis
Med. Welt. 1968, 17, 1130-1133.

LACHMANN P.J.

Nephrotic syndroms from penicillamine
Postgrad. Med. J. 1968, suppl. October, 23-27.

LAKE B., ANDREWS G.

Rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis and malabsorption syndrome
Effect of D-Penicillamine
Am. J. Med. 1968, 44, 105-115.

LE GOFF P.

100 cas de polyarthrites rhumatoïdes traités par la thérapeutique à visées-immunodépressive (Chlorambucil)
Thèse Méd. Paris 1969.

LIEVRE J.A., DUCHANGE H., CAMUS J.P., SCHWARTZ P.

Bilan périodique dans l'arthrite rhumatoïde
Rev. Rheum. 1962, 29, 470-475.

LORBER A.

Penicillamine therapy for rheumatoid lung disease, effect on protein sulphhydryl groups.
Nature 1966, 210, 1235-1237.

MAKISARA P., RUUTSALO H.M., NISSILA M.

Serum copper in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Ann. Med. Exp. Fenn. 1968, 46, 177-178.

MATHIES H., GAEDICKE H.

Der Einfluss von Penicillamin auf den Rheumafaktor im in vitro versuch.
Klin. Wschr. 1967, 45, 849-850.

MIEHLKE K., KOHLHARDT I.

Über die immunodepressorische Wirkung von D-Penicillamin in der Behandlung der progredient chronischen polyarthrititis.
Z. Rheum. 1967, 26, 56-65.

NIDMI H.E.

Abnormality in collagen metabolism in penicillamine treated rats
Arthro Rheum. 1966, 2, 526-527.

PELTIER A., COSTE F., DELBARRE F.

Etudes sur le complément hémolytique dans certaines maladies ostéoarticulaires.

P.M. 1966, 74, 1523-1528.

PEPIN B., BOUDIN G. et Coll.

Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Déc. 1970.

PROHASKA E., SCHWAGERL W., JESSERER H.

Ueber das Verhalten des Rheumafaktors unter Penicillamin und Penicillinwirkung bei der primär chronischen Polyarthrititis (Rheumatoid arthritis)
Klin. Wschr. 1965, 43, 141-144.

RITZMANN S.E., LEVIN W.C.

Effects of mercaptanes in cold agglutinins disease.
J. Lab. Clin. Med., 1961, 57, 718-732.

RUCKER R.B., PARKER H.E., ROGLER J.C.

The effects of copper in collagen cross linking.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1969, 34, 28-33.

SCHNEIDER W.

Die Wirkung von Penicillamin auf pathologische Macroglobuline.
München Med. Wschr. 1967, 109, 531-535.

SEZE S. de, KAHN M.F., DEBEYRE N., CAYLA G., LISFRANC S.

Evolution favorable d'un cas d'angéite nécrosante survenu au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traité par pénicillamine et chlorambucil.
Rev. Rheum. 1965, 32, 259-262.

SEZE S. de, DEBEYRE N., BÉDOISEAU M., SIX B., AMOUROUX J., KAHN M.F.

Polyarthrites rhumatoïdes malignes avec vascularites : traitements par les médicaments à visée immunodépressive. Etude de 5 cas.
Rev Rhum. 1968, 35, 406-415.

SMILEY J.D., JOHNSON R.L.

Effect of D.Penicillamine on pulmonary function in patients with progressive systemic sclerosis.
Arthr. Rheum. 1967, 10, 313-314.

SOLNICA J., KAHN M.F., SEZE S. de

Etudes immunologiques sur les liquides synoviaux. I. Recherche du facteur rhumatoïde des immunoglobulines intraleucocytaires et des anticorps anti-nucléaires et anticonstituants du noyau.
Rev. Rhum. 1968, 35, 312-319.

TANNER E., KEIL E., SCHUTZ M., SEIDEL K.,

Unsere Erfahrungen mit der D-Penicillamin in Behandlung der Progressiv Chronischen Polyarthrititis. Abstract n° 603 in Abstracta XII Congressus Rheumatologicus Internationalis, Prague 1969.

TOBIN M.S., ALTMAN K.

Accelerated immune response induced by D.L. Penicillamine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 225-228.

TORRIGIANI G., ROITT I.M., LLOYD K.N., CORBETT M.

Elevated IgG antiglobulins in patients with seronegative Rheumatoid arthritis
Lancet 1970, 1, 14-16.

TRUHLAR P.

Low doses of penicillamine in rheumatoid arthritis. Abstract n° 604 in Abstracta XII Congressus Rheumatologicus Internationalis, Prague 1969.

WARREN S.L., MARMOR L., LIEBES D.M., HOLLINS R.L.

Congenital transmission in mice of an active agent from human rheumatoid arthritis.
Nature 1969, 223, 646.

ZUCKNER J., RAMSEY R.H., DORNER R.W., GANTNER G.E.,

D-Penicillamine therapy in rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum. 1967, 10, 322-323.

ZUCKNER J., RAMSEY R.H., DORNER R.W., GANTNER G.E.

D-Penicillamine in Rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1970, 13, 131-138.

